

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 12 February 2001 (12.02.01)	
<b>International application No.</b> PCT/EP00/06282	<b>Applicant's or agent's file reference</b> C 9 P 47 WO
<b>International filing date</b> (day/month/year) 05 July 2000 (05.07.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 06 July 1999 (06.07.99)
<b>Applicant</b> STERK, Peter	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 05 December 2000 (05.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Olivia TEFY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C 9 P 47 WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06282	International filing date (day/month/year) 05 July 2000 (05.07.00)	Priority date (day/month/year) 06 July 1999 (06.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 24/10, A61B 17/00		
Applicant OBERSCHWABENKLINIK GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 05 December 2000 (05.12.00)	Date of completion of this report 29 June 2001 (29.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.

PCT/EP00/06282

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-5,7-10, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 6, filed with the letter of 30 May 2001 (30.05.2001)
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1,2, filed with the letter of 30 May 2001 (30.05.2001)
- ☒ the drawings:  
pages 1/2,2/2, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1, 2	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1, 2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Reference is made to the following documents:**

D1: US-A-5 583 114 (BARROWS THOMAS H ET AL)  
10 December 1996 (1996-12-10)

D2: DE-A-197 31 741 (DEUTSCHES KREBSFORSCH)  
28 January 1999 (1999-01-28)

D3: US-A-5 648 100 (BOSCHETTI EGISTO ET AL)  
15 July 1997 (1997-07-15)

2. The present application concerns an agent for occluding blood vessels which contains a liquid fibrinogen preparation, aprotinin solution and a physiologically tolerated dye.

3. D1 discloses an agent for occluding or sealing tissue. Agents of this type contain cyanoacrylates (histoacryl) or mixtures of fibrinogen and thrombin (column 1, lines 22 to 46).

D2 discloses conjugates for distinguishing between diseased and healthy tissue. The conjugates contain a compound which is capable of fluorescence and a carrier such as fibrinogen (column 1, lines 19 to 48).

D3 describes the use of microspheres for occluding vessels. The microspheres can be marked with fluorescent dyes such as erythrosin or fluorescein (column 3, lines 38 to 41).

**4. Novelty (PCT Article 33(2))**

The use of fibrin preparations with aprotinin and dye for occluding blood vessels is not disclosed by the prior art. **Claims 1 and 2** are thus novel within the meaning of PCT Article 33(2).

**5. Inventive step (PCT Article 33(3))**

D3, which is considered the closest prior art, discloses a product for occluding blood vessels from which the subject matter of **Claim 1** differs in that a different embolizing substance is used. The object of the present invention can thus be considered that of providing an alternative preparation for occluding blood vessels. For the following reasons, the approach proposed in Claim 1 of the present application cannot be considered inventive (PCT Article 33(3)):

The use of fibrin and thrombin for occluding vessels is something with which a person skilled in the art is familiar (D1 and D2). The additional use of aprotinin is only one of several obvious possibilities from which a person skilled in the art would choose, according to the circumstances, in order to achieve the stated object without thereby being inventive. Therefore a person skilled in the art would consider the inclusion of these features in the agent described in D3 a conventional design

measure for achieving the stated object.

The same arguments apply to **Claim 2**.

**6. Industrial applicability (PCT Article 33(4))**

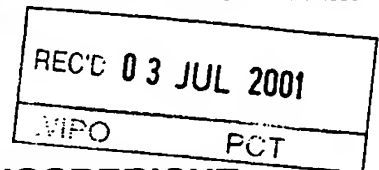
The PCT Contracting States have no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 and 2 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

# VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>C 9 P 47 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/06282</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/07/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>06/07/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61L24/10</b>		
Anmelder <b>OBERSCHWABENKLINIK GMBH et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags <b>05/12/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>29.06.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Langer, A</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 7809 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-5,7-10                      ursprüngliche Fassung

6                              eingegangen am                      31/05/2001      mit Schreiben vom                      30/05/2001

**Patentansprüche, Nr.:**

1,2                              eingegangen am                      31/05/2001      mit Schreiben vom                      30/05/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/2,2/2                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06282

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,          Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1, 2
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1, 2
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1, 2
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US-A-5 583 114 (BARROWS THOMAS H ET AL) 10. Dezember 1996  
(1996-12-10)

D2: DE 197 31 741 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 28. Januar 1999 (1999-01-28)

D3: US-A-5 648 100 (BOSCHETTI EGISTO ET AL) 15. Juli 1997 (1997-07-15)

2. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf ein Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen, das eine flüssige Fibrinogen-Zubereitung, Aprotininlösung und einen physiologisch verträglichen Farbstoff enthält.

3. Dokument D1 offenbart Mittel zum Verschluss oder Verkleben von Geweben. Solche Mittel enthalten Cyanoacrylate (Histoacryl) oder Mischungen aus Fibrinogen und Thrombin (Spalte 1, Zeile 22-46).

Dokument D2 offenbart Konjugate zur Unterscheidung von krankhaften und gesunden Geweben. Die Konjugate enthalten eine zur Fluoreszenz fähige Verbindung und einen Träger wie Fibrinogen (Spalte 1, Zeile 19-48).

Dokument D3 beschreibt die Verwendung von Mikrosphären zum Gefäßverschluss. Die Mikrosphären können mit Fluoreszenzfarbstoffen wie Erythrosin oder Fluoreszein markiert werden (Spalte 3, Zeile 38-41).

4. **Neuheit (Art. 33 (2) PCT)**

Die Verwendung von Fibrinzubereitungen mit Aprotinin und Farbstoff zum Verschluss von Blutgefäßen ist im Stand der Technik nicht offenbart. Die **Ansprüche 1 und 2** sind somit neu im Sinne des Art. 33 (2) PCT.

**5. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33 (3) PCT)**

Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein Produkt zum Verschluss von Blutgefäßen, von dem sich der Gegenstand des **Anspruchs 1** dadurch unterscheidet, daß eine andere embolisierende Substanz verwendet wird. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, eine alternative Zubereitung zum Verschluss vom Blutgefäßen zur Verfügung zu stellen. Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):

Die Verwendung von Fibrin und Thrombin zum Gefäßverschluss ist dem Fachmann bekannt (Dokumente D1 und D2). Bei der zusätzlichen Verwendung von Aprotinin handelt es sich nur um eine von mehreren naheliegenden Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Der Fachmann würde daher die Aufnahme dieser Merkmale in das in Dokument D3 beschriebene Mittel als eine übliche konstruktive Maßnahme zur Lösung der gestellten Aufgabe ansehen.

Die gleiche Argumentation gilt für **Anspruch 2**.

**6. Gewerbliche Anwendbarkeit (Art. 33 (4) PCT)**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 und 2 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

~~Außer den vorstehend beschriebenen Gewebeklebern können jedoch~~  
auch noch andere bekannte Mittel zur Herbeiführung eines  
Gefäßverschlusses verwendet werden, z.B. Histoacrylkleber. Es  
handelt sich hierbei um flüssige Mittel auf Acrylatbasis, die  
geeignet sind, in die Blutgefäße unter Überdruck eingespritzt  
zu werden und die sich dann gleichmäßig in flüssiger Phase im  
~~Gewebe verteilen und dort aushärten.~~

Die Erfindung wird durch die beigefügten Beispiele näher  
erläutert.

Es zeigen:

- Fig. 1 die Darstellung von zwei Stechflaschen mit unterschiedlichen Inhaltsstoffen,
- Fig. 2 die Stechflaschen nach Fig. 1 unter Hinzufügung weiterer Zusatzmittel,
- Fig. 3 die Anwendung des Mittels in einer ersten Ausführungsform,
- Fig. 4 die Anwendung des Mittels in einer zweiten Ausführungsform, und
- Fig. 5 die Erläuterung der Wirkungsweise des Mittels im Gewebe.

In Fig. 1 sind zwei Stechflaschen 1 und 3 dargestellt, die in unterschiedlicher Form gestaltet sein können. Die Stechflasche 1 kann eine Thrombin-Lösung 2 enthalten, in der ein physiologisch verträglicher Farbstoff in Verbindung mit Thrombin gelöst ist. Hierauf ist die Erfindung jedoch nicht beschränkt; die Stechflasche 1 kann auch lediglich eine Farbstofflösung

## 5 Patentansprüche:

- 10 1. Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen, **dadurch gekennzeichnet**, dass es einen physiologisch verträglichen Farbstoff, eine flüssige Fibrinogen-Zubereitung und eine Aprotininlösung enthält, dem eine flüssige Thrombin-Zubereitung zugesetzt sein kann.
- 15 2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass es einen Farbstoff aus der Gruppe Methylenblau, Chinolongelb, Patentblau, Toloniumchlorid, Indocyaningrün sowie der Lebensmittel- und Fluoreszenzfarbstoffe enthält.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/02029 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61L 24/10, (74) Anwalt: MEYER-DULHEUER & ACKERMANN;  
A61B 17/00 Stifstrasse 2, 60313 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06282 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, CA, JP, KR, US.

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 2000 (05.07.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

(30) Angaben zur Priorität:  
299 11 689.1 6. Juli 1999 (06.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): OBERSCHWABENKLINIK GMBH [DE/DE]; St. Elisabethenkrankenhaus, Elisabethenstrasse 15, D-88212 Ravensburg (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STERK, Peter [DE/DE]; Holbeinstrasse 7, D-88212 Ravensburg (DE).



WO 01/02029 A1

(54) Title: AGENT FOR OCCLUDING BLOOD VESSELS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUM VERSCHLUSS VON BLUTGEFÄSSEN

(57) Abstract: The invention relates to an agent for occluding blood vessels. Said agent contains at least two components, namely an agent for bringing about a vascular occlusion and a physiologically acceptable dye.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Mittel für den Verschluss von Blutgefäßen beschrieben, das mindestens zwei Komponenten enthält, nämlich ein Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses und einen physiologisch verträglichen Farbstoff.

WO 01/02029

PCT/EP00/06282

- 1 -

5 Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen

10 Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen, das den Erfolg von operativen Eingriffen, insbesondere den von operativen Eingriffen zur Entfernung von Karzinomen erheblich verbessert.

15 Aus der europäischen Patentanmeldung 0 797 988 ist bereits ein Verfahren zur Embolisierung von Blutgefäßen bekannt, bei dem zur Behandlung eines Karzinoms eine antiangiogene Zubereitung in ein Blutgefäß, das den Tumor versorgt, eingebracht wird. Durch die "Embolisation" des Blutgefäßes wird die Blutzufuhr  
20 von den erkrankten Gewebe in das gesunde Gewebe und umgekehrt unterbrochen.

Es ist außerdem in der DE-OS 197 31 741 bereits vorgeschlagen worden, bestimmte Konjugate, die eine fluoreszenzfähige  
25 Verbindung und einen Träger umfassen, zur Unterscheidung von gesundem und erkranktem Gewebe einzusetzen.

Auch Fibrinkleber haben sich schon als Mittel für den Gefäßverschluss bewährt. Bei dem Einsatz eines üblichen  
30 Fibrinklebers in der onkologischen Chirurgie ist es jedoch von Nachteil, dass dabei die Unterscheidung zwischen dem zu entfernenden kranken Gewebe und dem gesunden Gewebe bisher sehr schwierig oder unmöglich sein kann.

- 2 -

Der vorliegenden Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein zum Verschluss von Blutgefäßen geeignetes Mittel zur Verfügung zu stellen, das eine sichere Unterscheidung von gesundem Gewebe und krankem Gewebe ermöglicht und dadurch bei  
5 der operativen Entfernung des kranken Gewebes mit Vorteil eingesetzt werden kann.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen, das mindestens zwei Komponenten enthält, nämlich  
10 ein Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses und einen physiologisch verträglichen Farbstoff. Besonders bevorzugt ist dabei ein Mittel, das zur Herbeiführung des Gefäßverschlusses eine flüssige Fibrinogen-Zubereitung enthält, die zusammen mit einer flüssigen Thrombin-Zubereitung angewendet werden kann.

15 Der physiologisch verträgliche Farbstoff wird zweckmäßigerweise einer der beiden Zubereitungen, im allgemeinen der Thrombin-Zubereitung zugesetzt.

20 Bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels ergibt sich der Vorteil, dass es damit möglich wird, die einzelnen Blutbahnen nicht nur zu verschliessen, sondern auch anzufärben und damit die Blut- oder lymphatische Versorgung sichtbar darzustellen. Es kann sowohl venöse als auch arterielle  
25 Blutgefäße verschließen und anfärben, kann aber auch in lymphatischen Gefäßen eingesetzt werden.

Mit dem erfindungsgemäßen Mittel ist es außerdem möglich, gesundes von krankem Gewebe sichtbar voneinander abzugrenzen.  
30 Da jedes Gewebe von einer bestimmten Arterie und Vene und von einer bestimmten Lymphbahn versorgt wird, kann es von der Blutzufuhr abgeschnitten werden, wenn die entsprechende zuführende oder abführende Versorgungsbahn embolisiert wird. Hierbei ist es gleichgültig, welche Gewebbahn embolisiert  
35 wird. Wichtig ist nur, dass die Blutzufuhr zu dem erkrankten



- 3 -

Gewebe unterbrochen wird, was sowohl durch die Embolisation der arteriellen als auch der venösen Gewebesbahnen erreicht werden kann. Die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels führt damit bei operativen Eingriffen zum Verschluss der das Operationsfeld versorgenden Gefäße.

Für den Chirurgen wird durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels der Eingriff erheblich erleichtert, weil er nun während der Operation das kranke Gewebe vom gesunden Gewebe ohne weiteres unterscheiden und bei Abtrennung des kranken Gewebes das gesunde Gewebe weitestgehend erhalten kann.

Ein weiterer Vorteil des angegebenen Mittels besteht darin, das es durch den Verschluss der das Operationsfeld versorgenden Blutgefäße eine Diffusion von pathogenen Keimen oder Körperzellen in das gesunde Körpergewebe verhindert. Insbesondere Bakterien, Viren und Tumorzellen werden somit in dem kranken Gewebe fixiert. Die gleichen Vorteile ergeben sich bei einem durch Parasitenbefall erkranktem Gewebe, weil auch in diesem Fall die Verbindung des gesunden Gewebes mit dem kranken Gewebe unterbrochen wird.

Der erfindungsgemäß einsetzbare Gewebekleber besteht vorzugsweise aus einer stabilisierten, flüssigen Fibrinogen- und einer flüssigen Thrombinzubereitung. Eine oder beide dieser Zubereitungen sollen einen physiologisch verträglichen Farbstoff enthalten, der die embolisierten Blutgefäße deutlich anfärbt. Geeignete Farbstoffe sind bspw. Methylenblau, Chinolongelb, Patentblau, Toloniumchlorid, Indocyaningrün und Lebensmittel- sowie Fluoreszenzfarbstoffe.

Dabei kann dem Gewebekleber zusätzlich eine den Blutgerinnungsfaktor XIII enthaltende Zubereitung zugesetzt sein, so dass er als 3-Komponenten-Kleber verwendet wird. Es ist

- 4 -

allerdings auch möglich, den Blutgerinnungsfaktor XIII von Anfang an der Fibrinogenzubereitung zuzumischen, so dass ein 2-Komponenten-Kleber zum Einsatz kommt. Im Falle eines 3-Komponentenklebers kann das Mischungsverhältnis der Komponenten Fibrinogen, Faktor XIII und Thrombin in geeigneter Weise  
5 gewählt werden, um gute mechanische Eigenschaften des Klebers zu erzielen. Geeignet sind z.B. Mischungsverhältnisse von 1:1:1 und ca. 2:1:1 bis ca. 10:1:1.

10 Der erfindungsgemäß verwendete Gewebekleber enthält in der Fibrinogenzubereitung eine chaotrope Substanz. Als geeignete chaotrope Substanzen haben sich vor allem Arginin, Guanidin, Citrullin, Harnstoff oder dessen Derivate oder ihre Mischungen erwiesen. Sie werden der Fibrinogenzubereitung im allgemeinen  
15 in Mengen von 0,1 bis 1,0 Mol/l, vorzugsweise in Mengen von unter 0,5 Mol/l, beigegeben.

Die Eigenschaften der vorstehend genannten neuen Gewebekleber werden weiterhin durch den Zusatz eines Antifibrinolytikums  
20 vorteilhaft beeinflusst. Als Antifibrinolytikum werden vor allem Aprotinin,  $\epsilon$ -Aminocapronsäure (EACA), p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Derivate verwendet.

25 Außerdem können in der Fibrinogenzubereitung als Stabilisatoren

- ein anorganisches Salz oder
- 30 - ein oder mehrere physiologisch verträgliche Salze von organischen Carbonsäuren, insbesondere der Zitronensäure oder der Milchsäure, oder
- eine oder mehrere Aminosäuren oder

35

- 5 -

- ein Mono- oder Disaccharid oder
- ein Zuckeralkohol

5 oder eine ihrer Mischungen enthalten sein.

Die dem erfindungsgemäß einzusetzenden Gewebekleber hinzugefügte Faktor XIII-Zubereitung muss ebenfalls stabilisiert werden, wenn sie nicht dem bereits stabilisierten Fibrinogen  
10 zugegeben wird. In diesem Fall ist es vorteilhaft, der Faktor XIII-Zubereitung ein physiologisch verträgliches Salz einer organischen Di-, Tri- oder Tetracarbonsäure, insbesondere der Zitronensäure, und gegebenenfalls weitere Stabilisatoren und/oder Puffersubstanzen für den Faktor XIII zuzugeben. Als  
15 weitere Stabilisatoren kommen dabei

- ein Mono- oder Disaccharid oder ein Zuckeralkohol und/oder
- 20 - eine Aminosäure aus der Gruppe Glyzin, Glycylglyzin, Alanin, Cystein, Histidin, Glutamin oder ein physiologisch verträgliches Salz der Glutamin- oder Asparaginsäure und/oder
- 25 - ein reduzierendes oder oxidationsverhinderndes Agens und/oder
- eine oberflächenaktive Substanz in Betracht.

30 Sie werden üblicherweise in einer Menge von bis zu 5 Gew.% der Faktor XIII-Zubereitung zugesetzt. Gewebekleber dieser Art sind in den deutschen Patentanmeldungen DE-A-198 53 033 und DE-A-198 61 158 beschrieben.

35

- 6 -

Außer dem vorstehend beschriebenen Gewebekleber können jedoch auch noch andere bekannte Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses verwendet werden, z.B. Histoacrylkleber. Es handelt sich hierbei um flüssige Mittel auf Acrylatbasis, die  
5 geeignet sind, in die Blutgefäße unter Überdruck eingespritzt zu werden und die sich dann gleichmäßig in flüssiger Phase im Gewebe verteilen und dort aushärten.

Die Erfindung wird durch die beigefügten Beispiele näher  
10 erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 die Darstellung von zwei Stechflaschen mit unter-  
15 schiedlichen Inhaltsstoffen,

Fig. 2 die Stechflaschen nach Fig. 1 unter Hinzufügung weiterer Zusatzmittel,

20 Fig. 3 die Anwendung des Mittels in einer ersten Ausführungsform,

Fig. 4 die Anwendung des Mittels in einer zweiten Ausführungsform, und

25 Fig. 5 die Erläuterung der Wirkungsweise des Mittels im Gewebe.

30 In Fig. 1 sind zwei Stechflaschen 1 und 3 dargestellt, die in unterschiedlicher Form gestaltet sein können. Die Stechflasche 1 kann eine Thrombin-Lösung 2 enthalten, in der ein physiologisch verträglicher Farbstoff in Verbindung mit Thrombin gelöst ist. Hierauf ist die Erfindung jedoch nicht beschränkt;  
35 die Stechflasche 1 kann auch lediglich eine Farbstofflösung

- 7 -

enthalten. Die Beifügung von Thrombin ist nur zur Verbesserung der Blutgerinnung vorgesehen, ist aber nicht unbedingt notwendig für das erfindungsgemäße Mittel.

- 5 Die Stechflasche 3 enthält eine Lösung von Fibrinogen. Das Fibrinogen liegt in einer zähflüssigen, hochviskosen Lösung vor.

- 10 Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels wird nun in die Stechflasche 1 ein Zusatzmittel 5 eingefüllt, welches bevorzugt aus einer  $\text{CaCl}_2$ -Lösung besteht und zur späteren Aushärtung des Mittels im Gewebe dient.

- 15 In die zweite Stechflasche 3 wird als Zusatzmittel 6 eine Aprotinin-Lösung gegeben. Ein Mischungsverhältnis der Aprotinin-Lösung zur Fibrinogen-Lösung von 1:1 ist bevorzugt.

- 20 Das Zusatzmittel 6 (Aprotinin-Lösung) für das Fibrinogen ist erforderlich, um die später erwünschte Gerinnungskette in Gang zu setzen.

Die Inhaltsstoffe der Stechflaschen 1 und 3 reagieren zunächst noch nicht miteinander.

- 25 Erst wenn gemäß Fig. 3 der Inhalt der beiden Stechflaschen 1 und 3 in die ihnen zugeordneten Spritzen 1' und 3' aufgezogen wird und diese durch einen Y-Verbinder gemäß Fig. 3 verbunden werden, erfolgt eine Reaktion, sobald der Inhalt der beiden Spritzen 1' und 3' über den Y-Verbinder 7 und eine Kanüle 8  
30 in das Gewebe eingespritzt wird.

In Fig. 4 ist als weitere Ausführungsform ein Kombinationsgefäß 9 dargestellt, welches die Komponenten der beiden Stechflaschen 1 und 3 in der Ausführung nach Fig. 2 enthält.

- 8 -

Im oberen Teil kann es den Inhalt der Stechflasche 3 enthalten, während sich im unteren Teil des Kombinationsgefäßes 9 die Inhaltsstoffe der Stechflasche 1 befinden. Die beiden Komponenten sind durch eine mittlere Membran 10 voneinander  
5 getrennt.

Ein derartiges Kombinationsgefäß wird in der Form angewendet, dass die mittlere, trennende Membran 10 zerstört und das Kombinationsgefäß dann so geschüttelt wird, dass sich alle  
10 Komponenten miteinander vermischen. Danach kann das so hergestellte Mittel durch die Öffnung 19 und eine entsprechende Kanüle 8 in das Gewebe eingespritzt werden.

In dem Kombinationsgefäß 9 können statt einer horizontalen  
15 Membran auch mehrere horizontale Membranen oder auch eine oder mehrere vertikale Membranen vorhanden sein.

In Fig. 5 ist beispielhaft die Anwendung des Mittels an einem Enddarm 11 dargestellt. Die Anwendung des Mittels ist hierauf  
20 jedoch nicht beschränkt; es können sowohl lebende als auch tote Gewebe am Menschen und am Tierkörper mit dem erfindungsgemäßen Mittel behandelt werden.

Aus Fig. 5 ist erkennbar, dass bspw. bei Position 15, also  
25 weit außerhalb des kranken Gewebes, in eine Vene 14 das Mittel aus der Kanüle 8 unter Druck eingespritzt wird, so dass es in Pfeilrichtung 16 entgegen der Blutflussrichtung in der Vene 14 fließt.

Dadurch werden alle venösen Bahnen (Venolen 17) im befallenen, kranken Gewebe 12 angefärbt und gleichzeitig verschlossen. Damit entsteht die Möglichkeit, das Gewebe 12 von dem umliegenden Gewebe, welches nicht von der Vene 14 versorgt wird, abzugrenzen. Das umliegende Gewebe ist also durch eine  
35 Gewebegrenze 18 von dem kranken Gewebe 12 getrennt und leicht

unterscheidbar. So kann durch einfache optische Kontrolle während der Operation das kranke Gewebe 12 aus dem umliegenden, gesunden Gewebe entfernt werden.

- 5 Ein weiterer wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Mittels besteht darin, dass das kranke Gewebe wenigstens im Rand- oder Grenzbereich verschlossene Gefäße aufweist, in denen Krankheitserreger immobil fixiert sind und dadurch nicht in gesundes, noch nicht befallenes Gewebe eindringen können.
- 10 Das erfindungsgemäße Mittel kann aber auch in eine Arterie 13 eingespritzt werden und dann ebenfalls in Pfeilrichtung 16 in die arteriellen Bahnen des Gewebes 12 eindringen, wobei es dort die arteriellen Bahnen dauerhaft verschließt und
- 15 gleichzeitig anfärbt.

- Wichtig bei der vorliegenden Erfindung ist also, dass das Mittel mindestens aus zwei Komponenten besteht, nämlich aus einem Stoff, welcher geeignet ist, eine Embolisation des
- 20 Gewebes herbeizuführen und ferner aus einem Farbstoff, welcher geeignet ist, das entsprechende verschlossene Gewebe während des Verschlusses auch anzufärben.

**Bezugszeichenliste:**

5	1	Stechflasche
	2	Füllung (Farbstofflösung mit oder ohne Thrombin)
	3	Stechflasche
	4	Füllung (Fibrinogen)
	5	Zusatzmittel (CaCl <sub>2</sub> )
10	6	Zusatzmittel (Aprotinin-Lösung)
	7	Y-Verbinder
	8	Kanüle
	9	Kombinationsgefäß
	10	Membran
15	11	Enddarm
	12	Gewebe
	13	Arterie
	14	Vene
	15	Position
20	16	Pfeilrichtung
	17	Venolen
	18	Gewebegrenze
	19	Öffnung
	20	Lymphbahn



- 11 -

**Patentansprüche:**

- 5     1.    Mittel zum Verschluss von Blutgefäßen, dadurch **gekennzeichnet**, dass es mindestens zwei Komponenten enthält, nämlich ein Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses und einen physiologisch verträglichen Farbstoff.
- 10    2.    Mittel nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, dass das Mittel zur Herbeiführung des Gefäßverschlusses eine flüssige Fibrinogen-Zubereitung enthält, der auch noch eine flüssige Thrombin-Zubereitung zugesetzt sein kann.
- 15    3.    Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch **gekennzeichnet**, dass es einen Farbstoff ausgewählt aus der Gruppe Methylenblau, Chinolongelb, Patentblau, Toloniumchlorid, Indocyaningrün sowie der Lebensmittel- oder Fluoreszenzfarbstoffe enthält.
- 20    4.    Mittel nach Anspruch 1 , dadurch **gekennzeichnet**, dass das Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses einen Histoacrylkleber enthält.

# ANNEX

## (AMENDED SHEETS)

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>C 9 P 47 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 06282</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/07/2000</b>
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>06/07/1999</b>
Anmelder  <b>OBERSCHWABENKLINIK GMBH</b>	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

#### 6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. --

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61L24/10 A61B17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61L A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 219 328 A (MORSE BRENDA S ET AL) 15. Juni 1993 (1993-06-15) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 19-45 ----	1, 2, 4
Y	US 5 583 114 A (BARROWS THOMAS H ET AL) 10. Dezember 1996 (1996-12-10) Spalte 1, Zeile 21-51 ----	1, 2, 4
Y, P	DE 198 53 033 A (CENTEON PHARMA GMBH) 25. Mai 2000 (2000-05-25) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1-9, 27-47 Seite 3, Zeile 20-68 Seite 4, Zeile 55 -Seite 5, Zeile 8 ----- -/-	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 87 00062 A (TARGET THERAPEUTICS INC) 15. Januar 1987 (1987-01-15) Zusammenfassung Seite 3, Zeile 16-24 Seite 18, Zeile 13-28 Seite 48, Zeile 13-24 ----	1-4
A	US 4 999 188 A (SOLODOVNIK VALENTIN D ET AL) 12. März 1991 (1991-03-12) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 12-19 ----	1
A	DE 197 31 741 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 6-13 ----	1,3
A	US 5 648 100 A (BOSCHETTI EGISTO ET AL) 15. Juli 1997 (1997-07-15) Spalte 1, Zeile 6-36 Beispiele 3,4,20,21 ----	1,4
A	DE 196 47 280 A (KLEE DORIS DR ;LAHANN JOERG DIPL CHEM (DE); REUL JUERGEN PRIV DOZ) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Zusammenfassung Spalte 2 ----	1
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199338 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1993-297783 XP002152041 & JP 05 208917 A (TERUMO CORP), 20. August 1993 (1993-08-20) Zusammenfassung -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info on patent family members

International Application No

P 00/06282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5219328	A	15-06-1993	AU 641472 B AU 7173391 A CA 2072355 A EP 0509041 A JP 5504950 T KR 197930 B RU 2104701 C WO 9109641 A US 5318524 A	23-09-1993 24-07-1991 04-07-1991 21-10-1992 29-07-1993 15-06-1999 20-02-1998 11-07-1991 07-06-1994
US 5583114	A	10-12-1996	AU 2870895 A CA 2194681 A EP 0772464 A JP 10503102 T WO 9603159 A	22-02-1996 08-02-1996 14-05-1997 24-03-1998 08-02-1996
DE 19853033	A	25-05-2000	NONE	
WO 8700062	A	15-01-1987	US 4708718 A AU 6129486 A EP 0229165 A JP 63500566 T	24-11-1987 30-01-1987 22-07-1987 03-03-1988
US 4999188	A	12-03-1991	CA 1225585 A DE 3415246 A FR 2548022 A GB 2144327 A, B IT 1199526 B JP 1592540 C JP 2013581 B JP 60025926 A	18-08-1987 10-01-1985 04-01-1985 06-03-1985 30-12-1988 14-12-1990 04-04-1990 08-02-1985
DE 19731741	A	28-01-1999	WO 9905521 A EP 0998674 A	04-02-1999 10-05-2000
US 5648100	A	15-07-1997	FR 2676927 A AT 151284 T AU 661319 B AU 2016892 A CA 2110290 A DE 69218938 D DE 69218938 T DK 588875 T EP 0588875 A ES 2099827 T JP 6508139 T WO 9221327 A US 5635215 A	04-12-1992 15-04-1997 20-07-1995 08-01-1993 10-12-1992 15-05-1997 31-07-1997 28-04-1997 30-03-1994 01-06-1997 14-09-1994 10-12-1992 03-06-1997
DE 19647280	A	23-10-1997	DE 29518932 U	20-06-1996
JP 5208917	A	20-08-1993	NONE	